

**From:** <Debi.Brittingh@USPTO.GOV>  
**To:** <pct.infoline@wipo.int>  
**Date:** Tue, Dec 3, 2002 4:21 PM  
**Subject:** PCT/NL00/00697

I  
US

Applicant has entered the US National Stage (US Serial No. 10/089,371).  
However, we do not have a copy of the British priority document, NL 1013175.

Can you please send me a copy of the priority document? Please  
attach a copy of this communication to the priority document. Thanks.

Debi Brittingham  
PCT Special Programs Examiner  
United States Patent and Trademark Office

Ordered for Ganapathy Krishnan, phone number 305-4837.

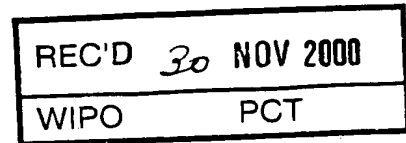
KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

Bureau voor de Industriële Eigendom

0-7



Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 29 september 1999 onder nummer 1013175,  
ten name van:

**N.V. NUTRICIA**

te Zoetermeer

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Voedingssamenstellingen die niet-verteerbare polysacchariden bevatten en gebruik ervan voor  
het verminderen van transport door tight junctions",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 6 november 2000

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,  
voor deze,

K.H. Korving

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

10 13 175

B. v. d. I.E.

29 SEP. 1999

### Uittreksel

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op het gebruik van een of meer niet-verteerbare polysacchariden gekozen uit de groep van dextranen met een molecuulgewicht van 8 kD tot 40.000 kD, gehydrolyseerde (gluco)mannanen met een  
5 molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD en gehydrolyseerde (galacto)mannanen met een molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD voor de bereiding van een voedingssamenstelling voor het verminderen van de opname door de darmwand van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen, meer het bijzonder voor het verminderen van transport van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-  
10 organismen door de tight junctions in de darm., waarbij de door de polysacchariden veroorzaakte verhoging van de viscositeit van de samenstelling kleiner is dan 20 mPa.s.

De voedingssamenstellingen kunnen worden toegepast ter voorkoming of ter behandeling van allergie, allergische reacties, sepsis en inflammatoire processen, zoals die op kunnen treden bij emotionele en fysieke stress, ischaemie, reperfusieschade  
15 tijdens en na operaties, na bestraling en/of chemotherapie van kankerpatiënten en bij inflammatoire darmziekten, diarree en allergieën.

40

**Voedingssamenstellingen die niet-verteerbare polysacchariden bevatten en gebruik  
ervan voor het verminderen van transport door tight junctions**

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op voedingssamenstellingen die een  
5 bepaalde klasse niet-verteerbare dextranen, gehydrolyseerde (galacto)mannanen en/of  
gehydrolyseerde (gluco)mannanen bevatten. Deze samenstellingen verminderen de  
opname door de darmwand van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-  
organismen. In het bijzonder betreft de onderhavige uitvinding het verminderen van het  
vrije transport van dergelijke stoffen door de tight junctions (TJ) van de darm, zonder  
10 dat het transport over het darmepitheel van laagmoleculaire stoffen zoals nutriënten,  
wordt belemmerd. De samenstellingen kunnen worden gebruikt om de, door  
verschillende oorzaken, verhoogde doorlaatbaarheid van de darmwand en de daardoor  
veroorzaakte penetratie van in het lumen aanwezige toxines, antigenen en pathogene  
micro-organismen te voorkomen.

15 De structuur en functie van tight junctions wordt onder andere beschreven in  
Ann. Rev. Physiol. 60, 121-160 (1998) en in Ballard T.S. et al., Annu.Rev.Nutr., 1995,  
15:35-55. Tight junctions vormen geen starre barrière, maar spelen een belangrijke rol  
bij de diffusie door het darmepitheel van lumen naar bloedbaan en omgekeerd.

De doorlaatbaarheid van de tight junctions is sterk gereguleerd en kan worden  
20 verstoord door ziekte en bepaalde toxines in het lumen. De regulatie vindt plaats vanuit  
het zenuwstelsel, het hormonale systeem en het immuunsysteem. Bij het openen van de  
tight junctions zullen stoffen met een hoog molecuulgewicht, allergenen en zelfs micro-  
organismen de tight junctions passeren. De translocatie van stoffen met een hoog  
molecuulgewicht kan onder bepaalde voorwaarden sensibilisatie van het  
25 immuunsysteem opwekken en bij een volgende blootstelling allergische reacties tot  
gevolg hebben. Translocatie van pathogene micro-organismen legt een groot beslag op  
het immuunsysteem en kan, onder andere in perioden van verminderde weerstand,  
personen en dieren ziek maken. Hetzelfde geldt bijvoorbeeld voor bacteriële toxinen,  
die de epitheellaag hebben kunnen passeren en de bloedbaan hebben kunnen bereiken.

30 De uitvinding betreft nu het gebruik van een of meer niet-verteerbare  
polysacchariden gekozen uit de groep van dextranen met een molecuulgewicht van 8  
kD tot 40.000 kD, gehydrolyseerde (gluco)mannanen met een molecuulgewicht van 0,5  
kD tot 1000 kD en gehydrolyseerde (galacto)mannanen met een molecuulgewicht van

0,5 kD tot 1000 kD voor het verminderen van de opname door de darmwand van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen, met dien verstande dat de door de polysacchariden veroorzaakte verhoging van de viscositeit van de voedingssamenstelling kleiner is dan 20 mPa.s.

- 5 Meer in het bijzonder betreft de uitvinding het gebruik van bovengenoemde samenstellingen voor het verminderen van transport van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen door de tight junctions in de darm.

Naast het in belangrijke mate verminderen van transport van schadelijke stoffen en micro-organismen is een significant voordeel van de onderhavige uitvinding dat het  
10 normale transport van nuttige stoffen (nutriënten) zoals glucose, aminozuren, dipeptiden of sporenelementen nagenoeg gehandhaafd blijft.

Onder niet-verteerbare polysacchariden worden volgens de uitvinding polysacchariden verstaan die niet of nauwelijks verteerd of omgezet worden door de menselijke spijsverteringsenzymen onder de in het lichaam heersende omstandigheden.  
15 Opgemerkt dient te worden dat een deel van de niet-verteerbare polysacchariden wel gefermenteerd kan worden door de in de darm (colon, cecum en een deel van het ileum) aanwezige micro-organismen. Zonder aan enige theorie gebonden te willen zijn, wordt echter verwacht dat het effect van de polysacchariden op het paracellulaire transport niet via de fermentatieproducten plaatsvindt.

20 De mate waarin de polysacchariden verteerd worden, kan worden vastgesteld met de methode zoals beschreven in Minekus, M., Ph.D Thesis, Universiteit Utrecht, 1998, Development and validation of a dynamic model of the gastrointestinal tract, hoofdstuk 2. De polysacchariden volgens de uitvinding zijn minder dan 50% en bij voorkeur minder dan 30% verteerbaar.

25 Onder dextranen volgens de uitvinding worden via (bio)synthetische weg verkregen of natuurlijke dextranen verstaan. Het molecuulgewicht van dergelijke dextranen kan worden geregeld door gedeeltelijke zure of enzymatische hydrolyse van het molecuul gevolgd door herhaald fractioneren en precipiteren met alcohol of ultrafiltratie. Deze, op zich bij de vakman bekende, werkwijzen dienen zodanig te  
30 worden uitgevoerd dat het molecuulgewicht van de dextranen binnen het opgegeven traject van 8 kD tot 40.000 kD valt.

Bij voorkeur worden dextranen gebruikt met een molecuulgewicht van 20 kD tot 2000 kD.

Met (gluco)mannanen worden zowel de mannanen als de glucomannanen bedoeld. Dit geldt eveneens voor de (galacto)mannanen. Voorbeelden van galactomannanen zijn guar gom, locust bean gum en taragum. Deze (galacto)- en (gluco)mannanen worden in gehydrolyseerde vorm toegepast. De molecuulgewichten  
5 liggen tussen 0,5 kD en 1000 kD.

Ook mengsels van dextranen, (galacto)mannanen en (gluco)mannanen kunnen worden toegepast.

De gehydrolyseerde (galacto) of (gluco)mannanen volgens de uitvinding kunnen verkregen worden door partiële, doch vergaande hydrolyse, bijvoorbeeld met behulp  
10 van daartoe geëigende enzymen waardoor substantiële hoeveelheden oligosacchariden ontstaan met een ketenlengte van 3 tot 5600, bij voorkeur van 4 tot 1000.

De polysacchariden zijn bij voorkeur in een dusdanige hoeveelheid in het preparaat aanwezig dat de concentratie van deze polysacchariden in de darm 0,1 tot 20 g/l, bij voorkeur 0,5 tot 10 g/l, het liefst 1 tot 6 g/l is. De minimale hoeveelheid van de  
15 werkzame stof wordt bepaald doordat een significante afname van het transport door de tight junctions wordt waargenomen.

Het is niet noodzakelijk dat de polysacchariden worden toegediend op die plek waar het paracellulaire transport verstoord is. Het aanwezig zijn van de actieve component op een plek ergens in de darm tussen de maag en de aangedane plek is  
20 voldoende.

Sommige van de volgens de uitvinding gebruikte polysacchariden hebben een viscositeitverhogende werking, die de absorptie van voedingscomponenten zou kunnen verhinderen. Het preparaat moet een zodanige samenstelling hebben dat het normale transcellulaire transport niet belemmerd wordt.

25 Meer in het bijzonder heeft de voedingssamenstelling volgens de uitvinding een viscositeit van kleiner dan 100 mPa.s, bij voorkeur kleiner dan 40, met nog meer voorkeur kleiner dan 30 mPa.s. Het is bij de onderhavige uitvinding met name van belang dat de polysacchariden, onafhankelijk van de overige bestanddelen van de samenstelling, slechts een gering viscositeitverhogend effect hebben. Het  
30 viscositeitverhogende effect van de werkzame polysacchariden in de samenstelling moet minder dan 20 en liever minder dan 10 mPa.s bedragen en kan bijvoorbeeld 3 mPa.s zijn. De viscositeit van het product wordt dus voor het grootste deel veroorzaakt door andere componenten in het product dan de polysacchariden.

De viscositeit wordt bepaald door middel van een Carri-med bij een afschuifsnijheid van 100 per seconde en bij 20 °C.

Bij droge producten gelden de hiervoor beschreven grenzen voor de viscositeit na reconstitutie van het product.

5 In het algemeen zullen derhalve het type polysaccharide (molecuulgewicht) evenals de concentratie daarvan zodanig worden gekozen dat een optimale combinatie van werkzaamheid en viscositeit verkregen wordt. Niet alleen molecuulgrootte, maar ook vertaktingsgraad en beladingsgraad bepalen werking, viscositeit en/of fermentatiegedrag.

10 De polysacchariden volgens de uitvinding verhinderen het vrije transport van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen door de tight junctions van de darmwand. Onder hoogmoleculaire stoffen wordt in dit verband verstaan de stoffen die onder normale omstandigheden de tight junctions niet, of slechts in geringe hoeveelheden, kunnen passeren en waarvan een toxische of allergene werking kan  
15 worden verondersteld. Deze zullen over het algemeen een molecuulgrootte boven 4000 Dalton hebben. Antigenen, stoffen die het immuunsysteem activeren, zijn in het algemeen peptiden, al dan niet geglycosideerd, vaak met een molecuulgewicht boven de 10.000 Dalton. Allergenen zijn antigenen die een allergische reactie teweeg brengen, die veelal via immuun-globuline E gemedieerd wordt.

20 Onder micro-organismen worden in dit verband met name micro-organismen verstaan die in het darmlumen voorkomen. Zo kan bijvoorbeeld onder bepaalde omstandigheden overgroei plaatsvinden van micro-organismen in de dunne darm, waardoor tight junctions in verhoogde mate worden blootgesteld aan deze micro-organismen.

25 Volgens een ander aspect van de uitvinding worden voedingen of preparaten voorgesteld die deze niet-verteerbare polysacchariden bevatten. Deze voedingen kunnen zijn:

- complete voedingen;
- voedingssupplementen;
- 30 - gezondheidbevorderende preparaten; en
- spondevoedingen.

De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt ter voorkoming of ter behandeling van bepaalde vormen van allergie, allergische reacties,

sepsis en inflammatoire processen, zoals die op kunnen treden bij emotionele en fysieke stress, ischaemie, reperfusieschade tijdens en na operaties, na bestraling en/of chemotherapie van kankerpatiënten en bij inflammatoire darmziekten diarree en allergieën.

5 De hiervoor beschreven complete voedingen en voedingssupplementen kunnen in het bijzonder worden gebruikt bij de behandeling of ter voorkoming van inflammatoire darmziekten, zoals colitis ulcerosa, Inflammatory Bowel Disease en de ziekte van Crohn. Specifieke andere bestanddelen die in dergelijke voedingen en supplementen kunnen worden opgenomen, zijn groeihormonen, glutamine, n-3  
10 LCPUFA's en de vereiste gehalten aan macro- en micro-ingrediënten.

Voorts kunnen de voedingen volgens de uitvinding worden toegepast voor en na operaties. Bij operaties treedt namelijk vaak ischaemie en reperfusieschade op aan de darm waardoor de tight junctions zich openen. Het voor en na de operatie in de darm brengen van de polysacchariden volgens de uitvinding zou het ongecontroleerde  
15 paracellulaire transport kunnen voorkomen. Ook na chemotherapie kan het toedienen van deze polysacchariden gunstig zijn.

Bij diarree kunnen ook een aantal patho-morphologische veranderingen optreden die gepaard gaan met een verhoogde permeabiliteit van de tight junctions. Deze veranderingen kunnen optreden bij bepaalde vormen van diarree. De complete  
20 voedingen en voedingssupplementen volgens de uitvinding kunnen voor het tegengaan van de nadelige gevolgen van deze verhoogde permeabiliteit gebruikt worden.

Ook tijdens stress, zowel van fysieke aard (bijvoorbeeld duursporten) als van emotionele aard, kunnen de tight junctions zich openen waardoor bacteriële translocatie plaatsvindt. Voorbeelden van emotionele stress waarbij dit plaatsvindt is de stress die  
25 optreedt tijdens het transport van varkens naar het slachthuis. Hierdoor kan besmetting van het vlees optreden. Een ander voorbeeld is de stress die optreedt bij het afspenen (weaning) van biggen. Voor, tijdens of na het plaatsvinden van de stress kunnen de polysacchariden toegediend worden.

Met behulp van de polysacchariden volgens de uitvinding kunnen eveneens  
30 preparaten worden bereid, die geschikt zijn voor patiënten met een voedselallergie, zoals een allergie voor koemelk of voor gluten. De toename van de doorlaatbaarheid door blootstelling aan het allergeen kan voorkomen worden. Deze preparaten worden zodanig samengesteld dat hierin niet de genoemde allergenen aanwezig zijn.



De uitvinding wordt toegelicht aan de hand van de nu volgende voorbeelden en aan de hand van de bijgevoegde figuren, waarin

Figuur 1 een weergave is van de in de voorbeelden toegepaste Ussingkamer;

5      Figuur 2 de remming van het effect van capraat door dextraan weergeeft;

Figuur 3 de remming door gehydrolyseerde taragum van de door mellitin verhoogde para-cellulaire doorlaatbaarheid weergeeft;

Figuur 4 het effect van dextranen op de HRP flux weergeeft;

10      Figuur 5 het effect van dextraan op de HRP flux bij een varken onder verdoving weergeeft;

Figuur 6 de invloed van dextraan op de verhoogde permeabiliteit van de darm van een microvillus inclusion patient weergeeft.

## **Voorbeelden**

### 15      **I.      Voorbeelden van producten**

Hierna worden voorbeelden gegeven van samenstellingen van verschillende typen producten waarin de actieve component dextraan is.

De verschillende typen product kunnen complete enterale voedingen, voor gebruik door de patiënt zelf of voor gebruik als sondevoeding zijn. Het product kan  
20      zowel een vloeibare vorm als poedervorm hebben, die na oplossen klaar voor gebruik is. De actieve componenten kunnen ook als ingrediënt in een ander voedingsmiddel gebruikt worden (bijvoorbeeld brood) of in voedingssupplementen, zoals een reep, een zuivelproduct, zoals yoghurt, of een poeder in de vorm van een sachet.

### 25      **Voorbeeld 1**

Ready to feed, vloeibare, complete voeding voor gebruik voor of na operaties.

Per 100 ml van het product bevat de samenstelling:

Eiwit:	7,0 g
Vet:	4,0 g
30      Koolhydraten:	21 g
Dextraan :	0,2 g

Per 100 ml van het product worden mineralen toegevoegd in een hoeveelheid van 1/15 deel van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (=ADH). Sporenelementen en

vitamines worden toegevoegd in iets hogere hoeveelheden, te weten 2/15 ADH. Het product is zodanig samengesteld dat 1500 ml geconsumeerd dient te worden door de patiënt.

5

### Voorbeeld 2

Complete sondevoeding voor personen die lijden aan Inflammatory Bowel Disease. Per 100 ml bevat het product:

- Eiwit op basis van caseïne 7,0 g
- 10 Vet op basis van plantaardige oliën en 10% visolie en 20% MCT; het gehalte linolzuur = 20 % en dat van alfa-linoleenzuur = 4,5%
- Premixen met de gebruikelijke vormen van sporenelementen, vitamines en mineralen Na, K, Ca, Mg, P, Zn, Fe, Mn, Cu, Vit. B1, B2, niacine, A, D, K, B6, B12, pantotheenzuur, foliumzuur
- 15 Dextraan: 0.6 g

### Voorbeeld 3

- Voedingssupplement voor patiënten die lijden aan voedselintolerantie of allergie
- Yoghurt op basis van sojamelk. Per 100 ml bevat de yoghurt:
- 20 Eiwit 4,0 g, vet 3,9 g, koolhydraten 12,3 g en 0,1 ADH aan vitamines en sporenelementen
- Na =80; K=135; Cl=125; Ca=50; P=50; Mg=20 mg
- Gehydrolyseerde galactomannanen 0,5 g

### 25 Voorbeeld 4

Energiedrank voor sporters  
Per 100 ml bevat de vloeistof

- |    |                  |       |
|----|------------------|-------|
|    | Koolhydraten:    | 7,0 g |
|    | Glucose:         | 0,2 g |
| 30 | Fructose:        | 1,8 g |
|    | Lactose:         | 0,4 g |
|    | Saccharose:      | 1,7 g |
|    | Polysacchariden: | 2,5 g |

	Organische zuren:	0,4 g
	Mineralen:	
	Na:	37 mg
	K:	17 mg
5	Cl:	58 mg
	Ca:	8 mg
	Mg:	1 mg
	Vitamine C:	15 mg
	Dextraan:	0.1 g

10

### Voorbeeld 5

Premix voor gebruik in varkens- of biggenvoer

A/Premix bestaande uit 90% maïsmeel en 10% dextraan 150 kD

15 B/Premix bestaande uit een geschikte premix van vitamines, sporenelementen en mineralen en 10 % dextraan.

Premix A, B of mengsels hiervan kunnen worden gebruikt bij de vervaardiging van varkensvoerders. Dit kunnen speciaalvoerders zijn voor gebruik als varkens op transport worden gezet, herschikt moeten worden in de stal of indien ze een periode van verminderde weerstand hebben.

20 Ook kunnen de premixen gebruikt worden in een biggenvoer voor gebruik na spenen, als additief of in plaats van de premixen die reeds bekend zijn voor gebruik in biggenvoer.

## II. Effect op transport via de tight junctions van de darm

25 Voor het bepalen van de werking van de gebruikte polysacchariden werd gebruik gemaakt van een modelopstelling.

Een proefdier, zoals een rat of cavia, wordt onder narcose gebracht. Vervolgens wordt de buikwand geopend en een stuk van het ileum wordt afgebonden. Het darmweefsel wordt uitgenomen en ontdaan van spierlagen. Het zo verkregen preparaat  
30 wordt daarna gespannen tussen twee met geoxygeneerde oplossingen doorstroomde compartimenten (Figuur 1). Het preparaat werd behandeld met hetzij buffer (controle of nulwaarde) of capraat in buffer om de tight junctions open te zetten (100 % permeabiliteit), hetzij de combinatie van capraat en een bepaalde concentratie

polysaccharide in buffer. Als maat voor de permeabiliteit wordt het transport van HRP (horse radish peroxidase) over het preparaat gemeten volgens bekende methoden.

De resultaten van dit type experimenten worden weergegeven in figuur 2 tot en met 5.

5 In Figuur 2 is het in vitro effect van dextraan (70 kD) op de door capraat verhoogde HRP flux in cavia darmepitheel weergegeven.

In Figuur 3 is het in vitro effect van taragumhydrolysaat (900D) op de HRP flux van Caco-2-cellen weergegeven o.i.v. 2  $\mu$ M mellitin. Er blijkt dat de door mellitin verhoogde paracellulaire doorlaatbaarheid wordt gehinhibeerd door taragum.

10 In Figuur 4 is het effect weergegeven van verschillende dextranen op de HRP flux van Caco-2-cellen o.i.v. 2  $\mu$ M mellitin. In de figuur staat Phar. voor Pharmacosmos.

In Figuur 5 wordt het effect van dextraan op de door ischemie verhoogde HRP flux in varkensdarm weergegeven. Het betreft experimenten met een varken onder volledige narcose, waarbij segmenten van het caudale deel van het jejunum werden genomen. Het effect van 5,6 g/l dextraan (70 kD) (D) in het in situ ischemie-reperfusie model in varkens in afhankelijkheid van duur van ischemie in vergelijking met controle (C) waarbij niet toegevoegd is in het lumen tijdens ischemie. Er wordt een significante daling van de HRP flux onder invloed van dextraan gevonden ten opzichte van de  
20 controlewaarde.

Van een kind dat lijdt aan Microvillus Inclusion Disease (MVID) werden zuigbiopoten van het duodenum genomen. Deze preparaten vertoonden in de Ussingkamer een viervoudig verhoogde doorlaatbaarheid voor HRP ten opzichte van de  
25 normaalwaarde. Na toevoeging van dextranen van 70 kD tot een concentratie van 4,2 g/l aan het luminale compartiment in de Ussingkamer werd de doorlaatbaarheid gereduceerd tot het normale niveau. Met elektronenmicroscopie kon geen HRP meer worden aangetroffen in de paracellulaire ruimten of tight junctions. Een overeenkomstig resultaat werd verkregen met dextranen met een molecuulgewicht van 150 kD.

30 Figuur 6 toont het resultaat van dit experiment met dextranen met een molecuulgewicht van 70 kD. Na 120 minuten is een duidelijk verschil waarneembaar in de doorlaatbaarheid met en zonder toevoeging van dextranen.

## Conclusies

5

1. Gebruik van een of meer niet-verteerbare polysacchariden gekozen uit de groep van dextranen met een molecuulgewicht van 8 kD tot 40.000 kD, gehydrolyseerde (gluco)mannanen met een molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD en gehydrolyseerde (galacto)mannanen met een molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD voor de bereiding  
10 van een voedingssamenstelling voor het verminderen van de opname door de darmwand van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen, met dien verstande dat de door de polysacchariden veroorzaakte verhoging van de viscositeit van de voedingssamenstelling kleiner is dan 20 mPa.s.
- 15 2. Gebruik volgens conclusie 1, waarbij de polysacchariden worden gekozen uit dextranen met een molecuulgewicht van 20 kD tot 2000 kD.
3. Gebruik volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de polysacchariden in de samenstelling aanwezig zijn in een dusdanige hoeveelheid dat de concentratie van  
20 deze polysacchariden in de darm 0,1 tot 20 g/l, bij voorkeur 0,5 tot 10 g/l, het liefst 1 tot 6 g/l is.
4. Gebruik volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de voedingssamenstelling de vorm heeft van een complete voeding.
- 25 5. Gebruik volgens een van de conclusies 1 tot 3, waarbij de voedingssamenstelling de vorm heeft van een voedingssupplement.
6. Gebruik volgens een van de voorgaande conclusies, voor het verminderen van  
30 transport van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen door de tight junctions in de darm.

7. Gebruik volgens een van de voorgaande conclusies, ter voorkoming of ter behandeling van allergie, allergische reacties, sepsis en inflammatoire processen, zoals die op kunnen treden bij emotionele en fysieke stress, ischaemie, reperfusieschade tijdens en na operaties, na bestraling en/of chemotherapie van kankerpatiënten en bij  
5 inflammatoire darmziekten, diarree en allergieën

8. Voedingssamenstelling die dextranen met een molecuulgewicht van 8 kD tot 40.000 kD bevat, met dien verstande dat de door de dextranen veroorzaakte verhoging van de viscositeit van de voedingssamenstelling kleiner is dan 20 mPa.s.

10 13 175

B. v. d. I.E.

29 SEP. 1999

**Uittreksel**

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op het gebruik van een of meer niet-verteerbare polysacchariden gekozen uit de groep van dextranen met een molecuulgewicht van 8 kD tot 40.000 kD, gehydrolyseerde (gluco)mannanen met een  
5 molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD en gehydrolyseerde (galacto)mannanen met een molecuulgewicht van 0,5 kD tot 1000 kD voor de bereiding van een voedingssamenstelling voor het verminderen van de opname door de darmwand van  
hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-organismen, meer het bijzonder voor het  
verminderen van transport van hoogmoleculaire stoffen, allergenen en micro-  
10 organismen door de tight junctions in de darm., waarbij de door de polysacchariden veroorzaakte verhoging van de viscositeit van de samenstelling kleiner is dan 20 mPa.s.

De voedingssamenstellingen kunnen worden toegepast ter voorkoming of ter behandeling van allergie, allergische reacties, sepsis en inflammatoire processen, zoals  
die op kunnen treden bij emotionele en fysieke stress, ischaemie, reperfusieschade  
15 tijdens en na operaties, na bestraling en/of chemotherapie van kankerpatiënten en bij inflammatoire darmziekten, diarree en allergieën.

2/III

Fig 1

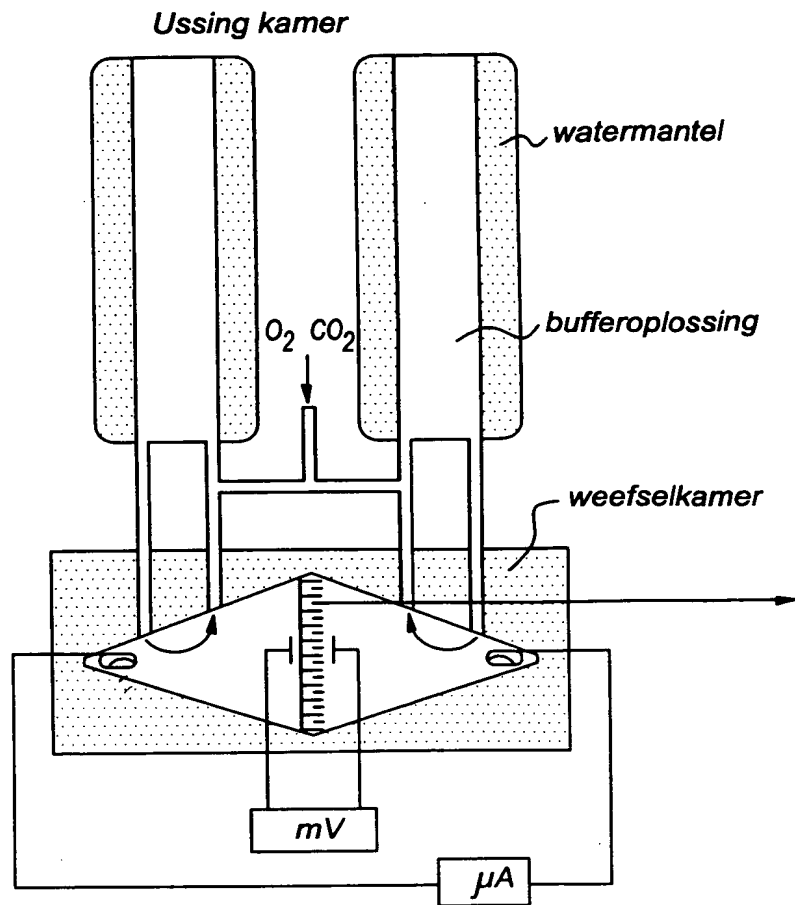
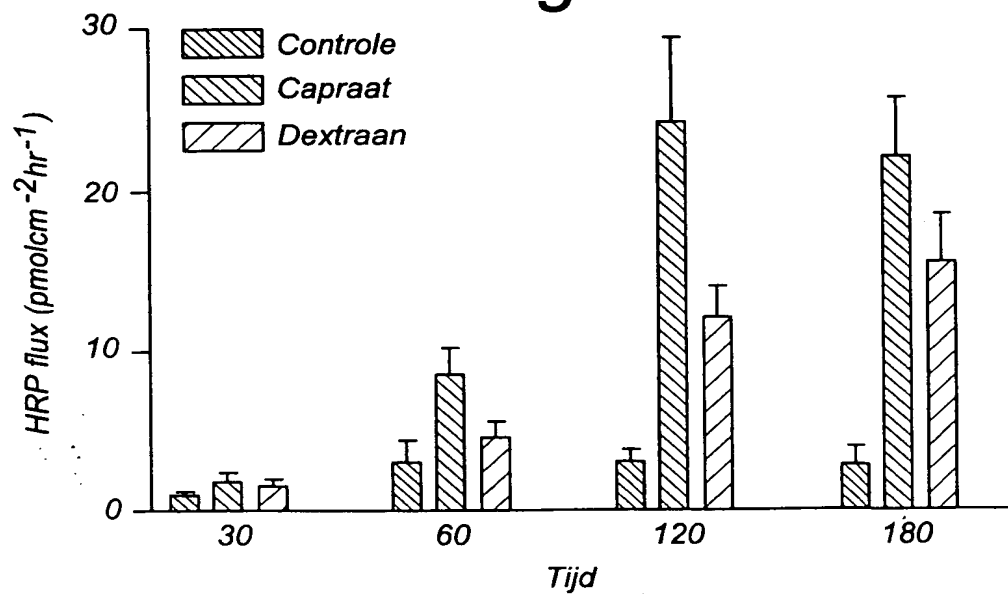


Fig 2



'0a'



Fig 3

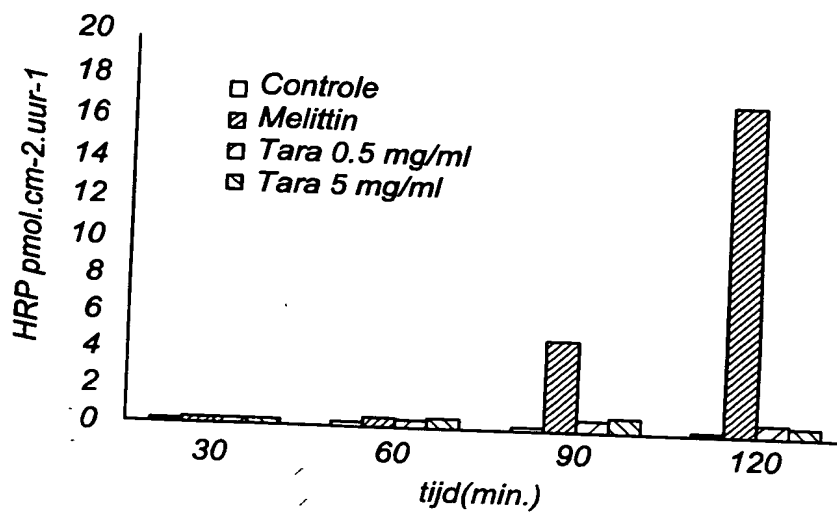
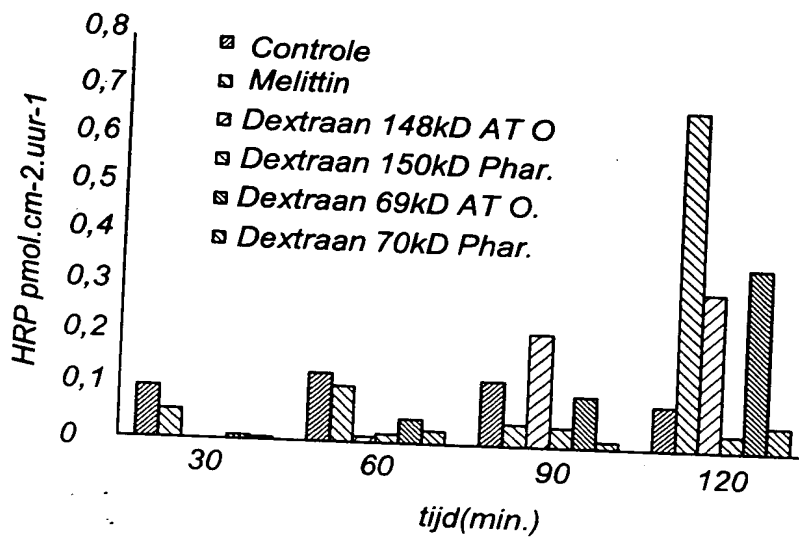
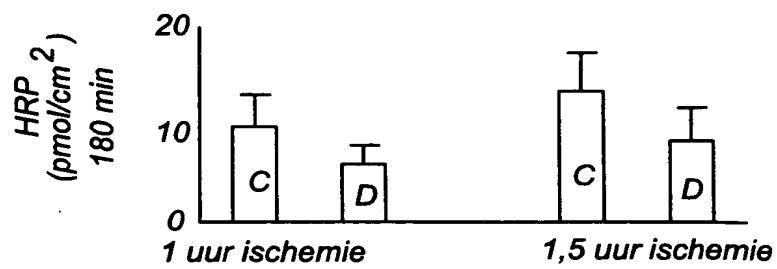
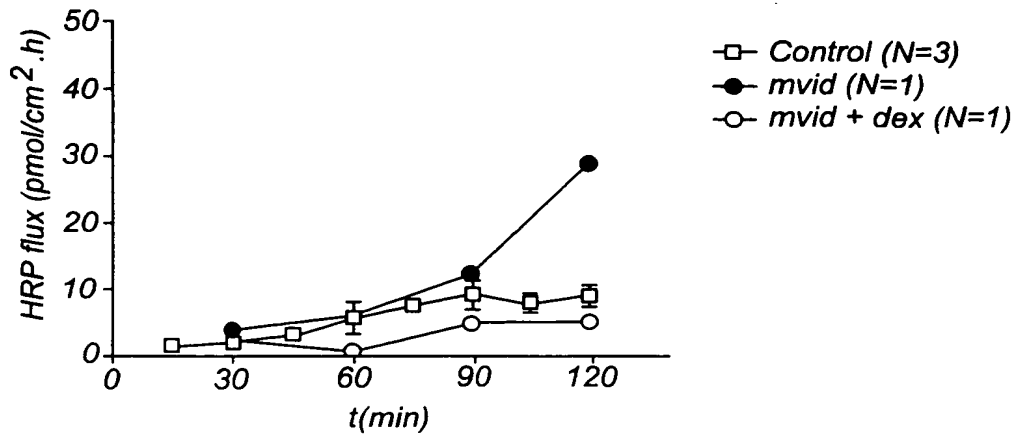


Fig 4



*Fig 5**Fig 6*

1001